

Opponensi vélemény

Bíró Sándor: A *Streptomyces griseus* 45H által termelt extracelluláris, peliotróp autoregulátor fehérje – a C faktor – szerepének vizsgálata a Streptomycesek differenciálódásában és antibiotikum termelésében c. MTA Doktori értekezésről

Bíró Sándor disszertációja a gyógyszeripar és mezőgazdaság szempontjából egyaránt fontos Streptomycesek vizsgálatáról szól, csaknem 2 évtized munkáját foglalja össze. A témaválasztás tehát elméleti és gyakorlati szempontból egyaránt fontos és izgalmas.

A tanulmány felépítésében eltér a szokásos doktori értekezések szerkezetétől.

Kezdődik ez mindjárt a címmel, ami kicsit terjedelmes és azt a benyomást kelti, mintha a szerző egyetlen Streptomyces törzs egy furcsa szabályozó fehérjéjével foglalkozott volna munkájában. A dolgozat olvasásakor derül ki, hogy itt sokkal többről van szó: egy olyan, meglehetősen elterjedt szabályozó rendszer vizsgálatával foglalkozik, amely nem csak a Streptomycesekben, hanem fonális gombákban, baktériumokban, baktériofágokban is megtalálható és fontos szerepet kaphat az Aszpergillózis diagnosztizálásában vagy a növénypatogenitás kialakulásában.

A dolgozat elejére, a probléma tárgyalása elé került a köszönetnyilvánítás című fejezet, amit általában a szerzők a munka végére illesztenek. Ebből azonnal megtudhatjuk, hogy egyrészt számos hazai és külföldi együttműködő partnerrel közös munkát fogunk megismerni a disszertációban, másrészt az évek során Bíró Sándor körül egy kiváló iskola alakult ki a Debreceni Tudományegyetemen.

A dolgozat szakmai része egy viszonylag rövid (19 oldal) "Bevezetés"-sel kezdődik, ami talán a klasszikus felépítésű disszertációk irodalmi összefoglalójához hasonlít. Az olvasmányos összefoglaló foglalkozik a Streptomycesek differenciálódásával, valamint bemutatja a C-faktor és A-faktor felfedezésének lebilincselő történetét. A több helyen anekdotikus leírás mögött szabatos szakmai állítások találhatók. Ebben a fejezetben már a C-faktor felfedezésével a szerző a saját kutatási eredmények bemutatásába is belevág. A fejezet arra valószínűleg nem alkalmas, hogy kézikönyvként használva azt a következő generáció Streptomyces kutatói átfogó képet kapjanak ezeknek a felettébb

izgalmas baktériumoknak az életéről, de a később tárgyalásra kerülő kérdéseket jól exponálja és a felfedezések izalmát kiválóan illusztrálja.

A „Célkitűzések” fejezetben fogalmazza meg a szerző, hogy milyen kérdéseket fog tárgyalni a dolgozat hátralevő részében. A tekintélyes hosszúságú, 14 pontból álló felsorolás adja meg a szerkezetet, ezekre adott válaszok szerint épül fel a dolgozat kísérletes eredményeit bemutató, terjedelmében legnagyobb része. A fejezet elnevezése persze csak a doktori disszertációk hagyományaira utal, nyilvánvalóan nem úgy indult a kutatás, hogy valamikor az 1990 évek vége felé a szerző leült és ezeket a tennivalókat fogalmazta meg magának a következő évtizedre. Az egyes részfeladatok az éppen megismert tulajdonságokból, jelenségekből adódnak, az alkalmazott technikák pedig a molekuláris biológia rohamos fejlődését tükrözik. Itt mindjárt meg kell jegyezni, hogy a számolgatással ebben a dolgozatban zavarba kerül az olvasó. A „2. Célkitűzések” fejezetben 14 darab, sorszámozott célkitűzést találunk, ezzel szemben a „3. Eredmények és megbeszélés” fejezetben 16 alfejezetben tárgyal 16 eredményt, az ezt követő „4. Legfontosabb eredmények összefoglalása” c. fejezetben pedig már 29 elemre szökik fel az legfontosabb eredmények szintén gondosan sorszámozott listája. Az utóbbi felsorolásban nyilvánvalóan a kevésbé fontosnak tartott eredmények nem is szerepelnek.

A dolgozatból hiányzik a szokásos „Anyagok és Módszerek” fejezet. A szükséges információt ugyan előbányászhatta az olvasó a dolgozattal egybekötött, releváns publikációkat tartalmazó részből, de ez nem egyszerű feladat. Ezért a metodikai problémák tisztázásában, vagy az alkalmazott technikák pontos kivitelezésében érdekelt, a kutatásokba ezután bekapcsolódó fiatal munkatársak valószínűleg nem ebből a dolgozatból merítenek majd, ami komolyan csökkentheti a disszertáció olvasói táborának létszámát. Ugyanakkor el kell ismerni, hogy a metodikai részletek időközben publikációk formájában már átmentek a nemzetközi szakmai bírálókat rostáján, tehát részletes bemutatásuk nélkül is bízhatunk az eredmények korrektségében. Az is igaz, hogy a metodikáknak olyan széles tárházát alkalmazta az évek során Bíró Sándor, hogy ezek részletes bemutatása a dolgozat szerkezeti egyensúlyát veszélyeztethette volna. Talán a ma már kevésbé használt eljárások ismertetése nélkül a modernebb technikák ismertetése erősítette volna a dolgozat színvonalát és forrásmunkaként való használhatóságát.

Az egyszerűség kedvéért a szerző az „Eredmények és Megbeszélés” fejezeteket összevonta, ami az érthetőséget javította. Kicsit zavaró, hogy ez a fejezet nem a „Célkitűzések”-ben felsorolt tennivalók sorrendjét követi, például a „Célkitűzések”-ben utolsóként említett taxonómiai besorolással indul az „Eredmények és Megbeszélés”. Ráadásul a szerző sem tulajdonít igazán nagy jelentőséget a taxonómiai besorolásnak, hiszen miután az „Eredmények és Megbeszélés” fejezet elején

megállapítja, hogy a *S. griseus* 45H becsületes neve *S. albidoflavus*, a dolgozat hátralévő, mintegy 100 oldalán továbbra is *S. griseus* 45H-ként emlegeti. Mivel a “Célkitűzések” is egy utólag összeállított lista, bölcsőbb lett volna ezt összhangba hozni az “Eredmények és Megbeszélés” fejezet felépítésével. Azért az “Eredmények és Megbeszélés” fejezet – a dolgozat gerince – nagyjából a “Célkitűzések”-ben felsorolt kérdésekre, feladatokra tagozódva mutatja be az elvégzett tekintélyes munkát. Ebben a fejezetben nyomon követhetjük – szakmailag precízen ugyanakkor kellemesen olvasmányos stílusban megírva – hogyan ismerték meg a C-faktor tulajdonságait és a *S. griseus* életében betöltött, egyre inkább nyilvánvalóan központi, pleiotróp szabályozó szerepét. A dolgozatnak ez a része szépen tükrözi a megismerésre törekvő alkotó kutató ismeretlen területen való előrehaladásának izgalmas kalandjait, ugyanakkor nyomon követhetjük a molekuláris biológia technikák korlátait, fejlődésének menetét. Kiemelendő, hogy Bíró Sándor munkásságában mindig az éppen aktuális legmodernebb metodikákat alkalmazta. Így jut el a ³²P jelölt oligonukleotidokkal végzett hibridizálásoktól a ma legmodernebbnek számító proteomikai vizsgálatok használatáig. A következő “Legfontosabb eredmények összefoglalása” c. fejezet tézisszerűen sorolja fel az előzőekben kísérletesen bizonyított állításokat, ezt egy filozófikus hangvételű “Epilógus” c. fejezet követi.

A dolgozat áttanulmányozása közben az alábbi kérdések vetődtek a Streptomycesek világában járatlan bírálóban:

1. Ismert-e a B-2682 AFN (A faktort nem termelő és ezért kopasz) és B-2682 AFP (A faktort termelő, de mégis kopasz) mutációk genetikai háttere (38. oldal)?
2. Van-e elképzelése a szerzőnek arról, hogy az aktív térszerkezetét spontán is felvenni képes C faktor fehérje miért a Tat szekréciós mechanizmussal kerül ki a sejtből, noha az utóbbi mechanizmus a citoplazmában kialakult háromdimenziós szerkezetet megőrző fehérjék exportjára “szakosodott” (45. és 49. oldal)?
3. Vizsgálták-e a korábbi mutánsok (pl. 52-1, 45-H) proteomját és ha igen mik voltak a főbb változások?
4. Az Eredmények 3.9 alfejezetében leírtak szerint a C faktor indukálja az A faktor termelést, az A faktor viszont beindítja – többek között – számos extracelluláris proteáz bioszintézisét. Ezek a proteázok nem bontják el a C faktor fehérjét? Ha igen, akkor a C faktor egyik fiziológiai hatása az őt lebontó proteázok termelésének serkentése?
5. Mi indokolta, hogy a proteomikai vizsgálatokban csak a szekretált fehérjéket tanulmányozták (61. oldal)?
6. Az *E. coli* *facC* gén homológot tartalmaz (64. oldal). Ugyancsak *E. coli*-ban sikerült kifejeztetni a *facC*-ről termelődő C faktor fehérjét (45. oldal). Mi a különbség a “természetes”, azaz az *E.*

coli genomban levő génről és a “rekombináns”, azaz a *S. griseus*-ból származó gén termékei között?

7. Van-e elképzelés arról, hogy a Streptomyceseken kívül is széles körben megtalált C-faktornak a többi organizmusban mi lehet az élettani szerepe?

Az elvégzett munka mennyisége és színvonala, iskolateremtő tevékenysége véleményem szerint alkalmassá teszi Bíró Sándort az MTA Doktora címre, melyre sikeres nyilvános védést követően javaslom.

Szeged, 2011. március 22.

Kovács Kornél, Az MTA Doktora